

Règlement européen Essais cliniques de médicament : mise en place d'une phase pilote

**Valerie Nadjarian – référent essais cliniques
Direction de l'Evaluation - ANSM
Présentation du lundi 29 juin 2015**

► Découvrir la phase pilote...

- ◆ les objectifs
- ◆ les conditions
- ◆ les délais d'instruction des demandes d'EC
- ◆ les étapes de l'instruction des demandes
- ◆ les documents mis à disposition
- ◆ au niveau Européen
- ◆ les prochaines étapes

Quels sont les objectifs de la Phase pilote ?

L'objectif principal de la Phase pilote

◆ Etre prêt à la mise en application du règlement européen EC de médicament

- Définir les différentes étapes d'instruction des demandes d'EC dans le cadre du règlement européen
- Identifier à chaque étape de ce processus d'instruction des solutions au niveau de l'articulation entre l'ANSM et les CPP

➔ tenant compte des dispositions de la réglementation actuelle en vigueur en termes de délais (60 j maxi)

- Afin de ne pas doubler l'évaluation par l'ANSM et le CPP

Les décisions rendues par l'ANSM et le CPP dans le cadre de la phase pilote seront réglementairement valides



Gouvernance du projet

- ◆ **Comité Pilote** : réunions tous les 2 mois (depuis avril 2014)
 - **Incluant toutes les parties prenantes** :
 - ❖ Représentants des promoteurs (académiques et industriels)
 - ❖ Représentants des CPP
 - ❖ Représentants de la DGS
 - ❖ Représentants de l'ANSM : les DP, DIRCOM, DSI, DAJR, DMFR, DSSE

- ◆ **Sous-groupes de travail** :
 - guide pratique d'information
 - rapport d'évaluation de la méthodologie
 - communication
 - systèmes informatiques
 - indicateurs

Quelles conditions faut-il remplir pour participer à la Phase pilote ?



Les conditions



- Etre promoteur (académique ou industriel) volontaires
- Sélectionner un CPP volontaire (figurant dans la liste des 13 volontaires/39)
- Soumettre la demande en parallèle auprès des deux instances (ANSM et CPP) et par voie électronique

Le périmètre



- Demandes initiales d'AEC
- Médicaments (avec ou sans AMM)
- Toutes les phases
- Tous les domaines thérapeutiques

Comment ont été définis les délais d'instruction des demandes dans le cadre de la Phase pilote ?



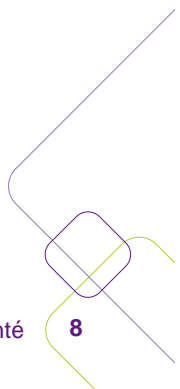
Postulat de départ...

- ◆ Le règlement européen définit des dates jalons
 - Validation 10 j
 - Evaluation 45 j (intégrant les échanges entre les différents EM)
 - Notification 5 j
- ◆ La réglementation actuelle en vigueur prévoit pour l'ANSM un délai de *60 jours max avec envoi des questions et sans clock stop*

➡ Détermination **d'aménagements fixés en accord avec les parties prenantes** (*dates jalons # à celles de la VHP*)

➡ Appliquer ces mêmes dates jalons pour l'ANSM et les CPP

Définition de J0 : réception par l'ANSM et le CPP concerné du dossier complet



Calendrier final validé

I – En cas de questions posées par l'ANSM et/ou le CPP concerné

Etape	Phase pilote
Recevabilité	J 7 (7 jours)
Evaluation	+ 26 j = J 33
Réponse du promoteur	+ 12 j = J 45
Evaluation des réponses	+ 12 j = J 57
Notification	+ 3 j = J 60

II – En cas d'opinion favorable d'emblée de l'ANSM et du CPP concerné

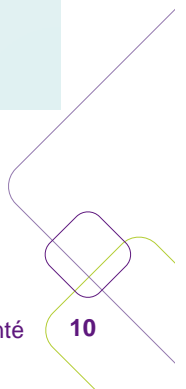
Etape	Phase pilote
Recevabilité	J 7
Evaluation	+ 26 j = J 33
Notification	+ 3 j = J 36

Si un jalon « tombe » un jour de WE ou férié, il est prévu que les instances répondent au promoteur le dernier jour ouvré avant la date jalon théorique. Ceci s'applique également aux promoteurs et à l'envoi des réponses aux questions posées par les 2 instances.



Point d'alerte

- ◆ Les dates jalons ont été fixées **volontairement** dans le cadre de cette phase pilote pour simuler les futurs délais contraints d'instruction des demandes prévues par le règlement européen
- ◆ La phase pilote étant une procédure **expérimentale** fondée sur le **volontariat** des parties prenantes (ANSM, CPP, promoteurs), les dates jalons indiquées ne sont pas juridiquement opposables.
- ◆ Toutefois, l'ensemble des parties prenantes s'efforcera à respecter scrupuleusement les délais indiqués ci-dessus et la notification de la **décision finale sera conforme à la réglementation actuelle en vigueur** (c'est-à-dire en 60 jours maximum).



Petit rappel ...



Répartition actuelle des compétences entre l'ANSM et les CPP

	ANSM	CPP
Règlementation actuelle en vigueur	Sécurité du patient Evaluation scientifique (ex. Qualité et sécurité des médicaments utilisés dans le cadre des essais cliniques)	Protection du patient Information et consentement / Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnisation Moyens Qualification des investigateurs / sites d'investigation Protocole Aspects méthodologiques avec un versant éthique

Future répartition des compétences entre l'ANSM et les CPP

	ANSM	CPP
Règlement européen	Partie I Evaluation scientifique incluant les aspects méthodologiques (*)	Partie II Protection du patient Information et consentement / Modalités de recrutement / Périodes d'exclusion / Indemnisation Moyens Qualification des investigateurs / sites d'investigation Dispositions financières

(*) Dans l'attente de la désignation de l'instance compétente sur ce domaine, il est proposé que l'ANSM ne réalise pas l'évaluation de la méthodologie de l'essai lors du démarrage de la phase pilote.

Quelles sont les étapes de l'instruction des demandes d'EC dans le cadre de la Phase pilote ?

Dépôt de la demande

- ◆ Le dépôt du dossier doit être fait en parallèle le même jour

ANSM	CPP
Création d'une boîte mail dédiée à ce type de dossier (EVAL) phasepilote.reglement@ansm.sante.fr	Envoi par mail directement auprès du CPP concerné
Cette boîte sera gérée par EVAL lors du démarrage de la phase pilote	21 j avant la date de réunions du CPP concerné (calendrier spécifique à chaque CPP)
	13 CPP volontaires actuellement / 39 Toutes les inter régions sont représentées

Il est fortement recommandé d'éviter les envois des demandes d'AEC auprès de l'ANSM et les demandes d'avis auprès du CPP le vendredi.

Formatage de l'objet des mails

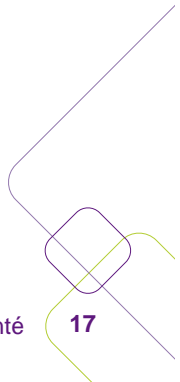
	ANSM	CPP
Première demande d'évaluation	Ph pilote - AEC / EudraCT n° / Phase / Aire Thérapeutique / CPP concerné ex : Ph pilote – AEC / EudraCT n° 2014-001450-56 / Phase 2 / cancérologie / CPP EST I	Ph pilote - AEC / EudraCT n° / Phase / Aire Thérapeutique ex : Ph pilote – AEC / EudraCT n° 2014-001450-56 / Phase 2 / cancérologie
Réponses à la recevabilité	Ph pilote - Réponses AR / EudraCT n° / Réf. ANSM/Phase ex : Ph pilote – Réponse AR / EudraCT n° 2014-004455-23 / 140152A-11 / Phase 3	Ph pilote - Réponses AR / EudraCT n° / Réf. CPP / Phase ex : Ph pilote – Réponse AR / EudraCT n° 2014-004455-23 / 2014-031 / Phase 3
Réponses aux questions	Ph pilote - Réponses CI / EudraCT n° / Réf. ANSM/Phase ex : Ph pilote – Réponse CI / EudraCT n° 2014-004455-23 / 140152A-11 / Phase 3	Ph pilote - Réponses CI / EudraCT n° / Réf. CPP / Phase ex : Ph pilote – Réponse CI / EudraCT n° 2014-004455-23 / 2014-031 / Phase 3



Format du dossier

- ◆ Format du dossier ANSM / CPP bien défini
 - conformément à ce qui est prévu par le règlement européen
 - proche du format actuel

- ◆ Il est **impératif** que
 - chacune des pièces du dossier apparaisse dans des fichiers et des sous-fichiers distincts
 - harmonisation dans le nommage des fichiers



Le dépôt auprès de l'ANSM - PARTIE I

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Identification
B	Lettre d'accompagnement	■			■	COURRIER
C	Formulaire de demande	■			■	FAEC
D	Protocole de l'essai Ainsi que : - résumé du protocole (cf Annexe 4) - charte du comité de surveillance indépendant	■ ■	■		■ ■	PROTOCOLE RESUME DSMB
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	BI
F	Documents relatifs aux BPF pour le médicament expérimental		■			BPF
G	Dossier du médicament expérimental		■			DME
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	DMA
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■ ■		■ ■	AVIS
J	Contenu de l'étiquetage des médicaments expérimentaux	■				ETIQUETAGE
	Attestation d'importation des médicaments expérimentaux			■		IMPORTATION
	Avis rendu par le CPP concerné		■	■		Non applicable dans le cadre de cette la phase pilote

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE) / D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

Le dépôt auprès du CPP - PARTIE I

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	D	Identification
B	Lettre d'accompagnement	■			■	COURRIER
C	Formulaire de demande	■			■	FAEC
D	Protocole de l'essai Ainsi que : ■ résumé du protocole (cf Annexe 4) ■ charte du comité de surveillance indépendant	■ ■	■		■ ■	PROTOCOLE RESUME DSMB
E	Brochure investigateur ou résumé des caractéristiques du produit RCP	■			■	BI
H	Dossier du médicament auxiliaire		■		■	DMA
I	Avis scientifique Plan d'investigation pédiatrique (PIP)		■ ■		■ ■	AVIS

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE) / D : à transmettre au CPP [en plus de la partie II](#)

Le dépôt auprès du CPP- PARTIE II

Ref annexe 1 du RE	Documents	A	B	C	identification
K	Modalités de recrutement	■			RECRUTEMENT
L	Lettre d'information Formulaire de consentement et procédure de consentement	■			INFO-CO
M	Aptitude des investigateurs	■			CV
N	Adéquation des équipements	■			EQUIP
O	Attestation d'assurance ou affiliation à un mécanisme d'indemnisation	■			ASSURANCE
P	Dispositions financières	■			FINANCE
R	Preuve de la conformité du traitement des données	■			DONNEES
	Déclaration de collection d'échantillon biologique		■	■	COLLECTION
	Décision rendue par l'ANSM		■	■	Non applicable dans le cadre de cette phase pilote

A : document requis dans tous les cas / B : document requis le cas échéant / C : demandé conformément à la réglementation actuelle en vigueur (ne sera plus requis avec le RE)

Format et Contenu du dossier – Point d'alerte

- ◆ Il est fortement recommandé d'utiliser le modèle de « courrier de demande d'AEC » disponible sur le site internet de l'ANSM

ANSM	CPP
Préciser si c'est un essai « à faible niveau d'intervention » + transmettre une justification détaillée NEW	Fournir un descriptif financier de l'étude (document type) NEW
Ce point n'interviendra pas dans les critères de recevabilité de la demande	

Conclusion : le dépôt du dossier

Promoteur	ANSM	CPP
<ul style="list-style-type: none">à l'Ansm phasepilote.reglement@ansm.sante.fr en précisant le CPP concernéau CPP concerné : par mail	<p>Boîte mail phasepilote.reglement@ansm.sante.fr ⇨</p> <p>Transfert à la DP concernée + copie CPP concerné</p>	Boite mail du CPP concerné



Recevabilité

- ◆ le J0 = date de réception du dossier arrivé par mail auprès des deux instances (ANSM et CPP)
- ◆ la complétude du dossier sera vérifiée par chaque instance pour sa partie respective
- ◆ dans les 7 jours à compter de la réception par mail

- ◆ Si le dossier, déposé le même jour, est considéré comme **non recevable auprès de 1 des 2 instances** (ANSM et/ou CPP) :
 - Contact tel/mail dans les 3 j pour compléter le dossier rapidement pour une recevabilité à J7
 - Sinon :
 - ❖ courrier non recevabilité adressé à J7
 - ❖ proposition de retrait de la demande auprès des 2 instances
 - ❖ puis nouveau dépôt le même jour auprès de celles-ci

Attention : tenir compte des prochaines dates de réunion du CPP concerné

Conclusion : la validation

ANSM	CPP
<p>Ce courrier sera adressé par mail, par la DP concernée :</p> <p>au promoteur + copie au CPP concerné + copie phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p>	<p>Ce courrier sera adressé par mail, par le CPP concerné :</p> <p>au promoteur + copie phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p>



Pendant l'évaluation

- ◆ Il faudra favoriser les **contacts** téléphone / mail entre ANSM et CPP

En cas de questions :

ANSM	CPP
Mention du délai de réponse (J45)	Rajouter un délai de réponse de 12 j au promoteur (suite à la réception du courrier de questions) NEW
	Avec le règlement européen en cas de non réponse dans le délai fixé de 12 j, la demande est réputée caduque



Circuit de la Phase Pilote / articulation ANSM-CPP

En cas de questions :

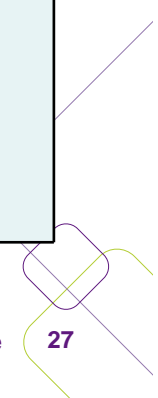
Etape	ANSM	CPP
Recevabilité J7		
Evaluation J33		
Evaluation des réponses J57		
Notification J60		



Circuit de la Phase Pilote / articulation ANSM-CPP

Si pas de question :

Etape	ANSM	CPP
Recevabilité J7		
Evaluation J33		
Notification J36		



Conclusion : évaluation / envoi de question

ANSM	CPP
<p>Ce courrier sera adressé par mail, par la DP concernée :</p> <p>au promoteur + copie au CPP concerné + copie phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p>	<p>Ce courrier sera adressé par mail, par le CPP concerné :</p> <p>au promoteur</p> <ul style="list-style-type: none">▪ copie DP concernée [*]▪ copie <p>phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p> <p>[*] la personne en charge du suivi du dossier dans la direction Produits concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (tél ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (par exemple l'accusé de réception).</p>

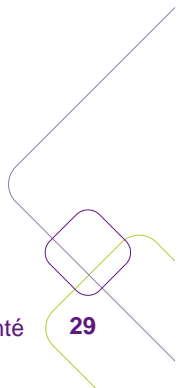


Notification

- ◆ Un envoi unique de l'ANSM au promoteur

- ◆ Par mail et intégrant :
 - l'avis du CPP

 - la décision de l'ANSM



Conclusion : notification



ANSM	CPP
<p>L'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP concerné.</p> <p>Cette notification sera adressée par mail par la DP concernée :</p> <p>au promoteur</p> <ul style="list-style-type: none">▪ copie au CPP concerné▪ copie <p>phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p>	<p>Le CPP concerné adresse son avis sur la demande d'AEC 1 à 2 jours avant la date jalon de notification par mail :</p> <ul style="list-style-type: none">▪ à la DP concernée (*)▪ copie <p>phasepilote.reglement@ansm.sante.fr</p> <p>* la personne en charge du suivi du dossier dans la DP concernée de l'ANSM, dont les coordonnées (☎ ou e-mail) sont mentionnées sur le courrier déjà émis par cette direction (e.g. l'accusé de réception)</p>

Quels sont les documents mis à disposition?



Liste des documents

- ◆ **“Guide pratique d’information pour les demandeurs : Essais cliniques de médicaments déposés dans le cadre de la phase pilote à l’ANSM et au CPP”** décrivant :
 - Le périmètre de la phase pilote
 - La procédure d’instruction et les délais
 - L’articulation ANSM / CPP

- ◆ **Rapport d’Evaluation de la Méthodologie** (sera utilisé par les CPP actuellement compétents sur ce domaine)

- ◆ **Communication**
 - Communiqué de presse le 14 avril 2015

Une page internet du site de l’ANSM en sera dédiée

Qu'est ce qui se passe au niveau Européen ?



Au niveau européen

- ◆ Mise en place d'une phase pilote
 - La FR
 - Les autres EM
- ◆ Travaux en cours
 - Portail européen
 - Système documentaire

Quelles sont les prochaines étapes ?



Prochaines étapes

- ◆ **19 juin 2015** : présentation de la phase pilote aux agents de l'ANSM (1ère session)
- ◆ **29 juin 2015** : présentation de l'organisation de la phase pilote à toutes les parties prenantes
- ◆ **21 septembre 2015** : présentation de la phase pilote aux agents de l'ANSM (2ème session)
- ◆ **28 septembre 2015** : démarrage de la phase pilote (semaine 40)

Perspective dans 6 mois : circuit unique (c'est-à-dire dépôt centralisé au niveau ANSM puis envoi centralisé par l'ANSM lors de l'envoi de la recevabilité, des questions et de la notification finale)



Merci de votre attention

